

北信総合病院腎臓内科*、心血管外科#

浅野貴子*、浅井友基*、山田剛久*、吉田哲矢#、西尾康英*

【緒言】

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)は、重篤な血栓症を合併する疾患で透析患者においても最近報告例が増え注目されている。その機序は解明されつつあり、その病態にトロンビン産生が重要な役割を演じており、治療としては抗トロンビン薬が有用であるとされている。しかしその具体的な使用方法については国内では未だ確立していない。今回、カテーテル閉塞予防に用いた少量のヘパリンでHITを来した一例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

【症例】

77歳 男性

【家族歴】 特記事項なし

【既往歴】 平成13年～高血圧

【現病歴】 平成13年6月の健診でBUN22mg/dl、Cre1.6mg/dl、尿蛋白・尿潜血(3+)を指摘され、当科外来フォローされていた。腎生検・ステロイド治療とも拒否したため、食事・血圧コントロールのみで経過観察していた。腎機能は徐々に悪化し、平成15年4月4日Cre 5.6 mg/dl、Ccr 5.9 ml/minと悪化し食欲不振も強くなったため入院となった。

【入院時現症】 身長169 cm、体重56.0 kg、意識清明、体温36.5℃、血圧134/70 mmHg、脈拍72bpm・整、皮膚：乾燥・皮疹なし、表在リンパ節触知せず、結膜：軽度貧血様、黄疸なし、頸部：甲状腺腫大なし、胸部：肺野末梢にpiping rale(+)、腹部：異常所見なし、四肢：下腿浮腫著明

【入院時検査所見】(表1)

腎機能障害、尿蛋白・潜血、腎性貧血、低蛋白血症を認める。また、この時点での血小板数は19.5万/ μ Lであった。

【入院時検査所見】

(血算)	WBC	6800/ μ L	(生化)	AST	17 IU/L
	Hb	8.6/ μ L		ALT	8 IU/L
	Ht	28.1%		ALP	148 IU/L
	MCV	101fL		LDH	247 IU/L
	MCHC	30.6%		TP	6.1 g/dL
	Plt	19.5万/ μ L		Alb	2.6 g/dL
(検尿)	SG	1.015		T-Chol	211 mg/dL
	pH	5.0		UA	9.6 mg/dL
	Pro	+++		BUN	68.4 mg/dL
	Glu	—		Cre	6.8 mg/dL
	Ket	—		Na	141 mEq/L
	OB	+++		K	4.1 mEq/L
(沈査)	RBC	30~49/HPF		Cl	107 mEq/L
	WBC	5~9/HPF		Ca	8.7 mg/dL
(原生化)	TP	2.4 g/day		P	5.2 mg/dL
	Ccr	5.9 ml/min			

表1

【入院後経過】

入院後食事療法、血圧コントロールなど保存的に治療を行ったが、腎機能は徐々に増悪し2003年6月3日透析導入となった。

透析導入時は鎖骨下よりトリプルルーメンカテーテルを挿入し、そこから透析を行った。カテーテル閉塞予防に、透析日は1日1回、非透析日は1日2回カテーテルにヘパリン(ノボ・ヘパリン®)を充填した。チューブ内腔は脱血ライン 1.3ml、送血ライン 1.4mlであり、5000単位/5mlのヘパリンを1日約2.5mlもしくは5ml、つまり一日2500単位もしくは5000単位を用いた。なお、充填したヘパリンは次のカテーテルケアの際にはシリンジに吸って廃棄しており、体内に入ったヘパリンの量はさらに少量と思われる。

透析導入後の血小板数の推移を図1を示す。6月3日の透析導入日からカテーテルケアにヘパリンを使用した。透析の抗凝固剤としては、メシル酸ナファモスタットを用いた。

6月5日タバチュールシャント造設術を行った。6月9日シャント閉塞、6月10日再手術、6月11日再開塞と、血栓症状を疑わせる症状が起きたが、血小板の減少はこの間軽度だった。

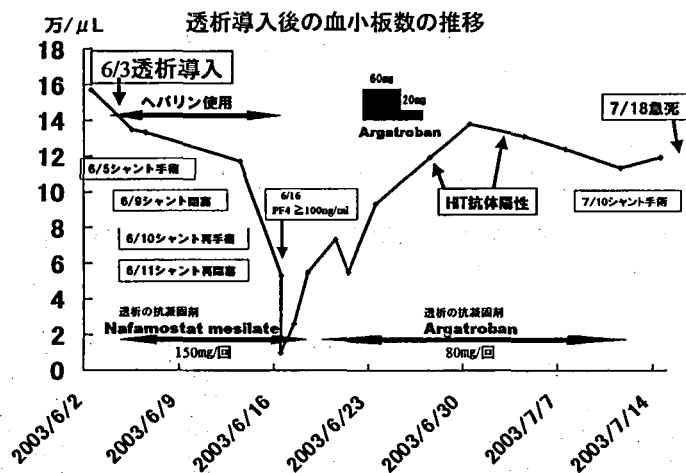


図 1

ヘパリン使用開始 13 日目の 6 月 16 日に血小板が急激に低下し、透析前 5.3 万/μL、透析後 1.0 万/μL まで低下した。この時点で HIT を疑い、ヘパリンの使用を中止したところ、血小板数は速やかに改善した。また、透析の抗凝固剤をアルガトロバンに代え、また遅発性の HIT の予防として、脳梗塞の治療を参考に 6 月 22～24 日は 80 mg/日、25～26 日は 20 mg/日のアルガトロバンを点滴静注した。

6 月 16 日に血栓症鑑別の検査を提出していた(表 2)。DIC スコアは 5 点で DIC は否定的、ATⅢが減少、FDP、D-Dimer が上昇しており、凝固系亢進とそれに伴う線溶系の亢進も認めた。抗カルジオリピン B2GP1 抗体、ループスアンチコアグラントは陰性で抗リン脂質抗体症候群は否定的、プロテイン C、プロテイン S はやや異常値だが、欠損症は否定的であった。また血小板第 4 因子(PF4)は 100ng/ml 以上とかなり高値で、血小板が刺激された状態であり、プラスミノゲンも低下しており、線溶に消費されたものと考えられた。

6/16 検査所見
(凝固系)

表 2

出血時間	1分00秒	(血栓症の鑑別)
APTT	52.2秒	抗CLB2GP1抗体 <1.2
PT	11.7秒	ループスアンチコアグラント 1.23
PT-INR	1.08	PF4 >100ng/ml(<20)
PT%	87%	プラスミノゲン 41%(75-125)
Fibrinogen	182mg/dL	プロテインC抗原量 64%(70-150)
ATⅢ	49%	プロテインC活性 77%(64-146)
FDP	20.5 μg/mL	プロテインS抗原量 62%(65-135)
D-dimer	17.1 μg/mL	プロテインS(EIA) 47%(60-150)
DIC score	5点	

さらに 6 月 26 日と 7 月 2 日の検体を兵庫県立淡路病院に送り HIT 抗体測定を依頼した(表 3)。O.D.0.6 以上で陽性に対して、2.3 前後と両検体とも中等度から強陽性を示した。

ヘパリン中止後は血栓症状もなく順調に経過したため 7 月 10 日にシャントの再手術を行い、7 月 16 日にはシャントからの透析が可能となった。しかし、7 月 18 日患者は急死した。発見 1 時間前の看護師の見回りでは肝をかいて寝ており、発見時はすでに心肺停止状態という突然死であった。病理解剖は承諾が得られず死因は不明であるが肺梗塞や心筋梗塞が疑われた。

なお、経過中透析の回路の凝血は認めていない。

【考察】

HIT とはヘパリン投与による血小板減少、および血栓の合併のことをいい、ヘパリン投与患者の 3～5%におきるとされている。^{1),3)} 症状としては、血小板減少にもかかわらず出血症状はまれでむしろ血栓症状がおり、HIT のパラドックスと形容される⁴⁾。

発症機序によって 1 型と 2 型に分類されるが臨床的には主に 2 型が問題となる。以後 2 型のことを中心に述べる。

表 3 抗ヘパリン/PF4複合体抗体(HPIA)
ELISA法

6/26	陽性	O.D. 2.303
7/2	陽性	O.D. 2.271

O.D. ≥ 0.600で陽性

【臨床像】

HIT はヘパリン初回投与開始後 5~10 日後に発症する。すなわち、透析患者では導入期に集中して起こる。¹⁾⁻³⁾

HIT 発症は通常用量依存性に起こるが、本症例のように少量のヘパリンあるいはヘパリン投与歴がなくとも抗体が出現あるいは存在し、HIT を発症することがある。

透析患者で最も多い血栓症状は、ダイアライザー内に凝血塊を認める症例が圧倒的に多い。そのほか、本症例のようにシャント閉塞、カテーテル内血栓などの報告がある。

【発生機序】¹⁾⁻⁴⁾

ヘパリンは血小板から放出される PF4 と親和性が強く、複合体を形成し構造変化を起こし抗原性を獲得する。この複合体に対する抗体、つまり HIT 抗体が産生されると、この免疫複合体は血小板を活性化し、活性化された血小板はさらに PF4 を放出して崩壊し強い凝固活性物質を含むマイクロパーティクルが脱落し、凝固亢進を引き起こす。また、血管内皮細胞上のヘパラン硫酸というヘパリン類似物質と PF4 の複合体にも HIT 抗体は交差反応を起こし、血管内皮細胞を活性化し外因系凝固が活性化されトロンビンが産生される。トロンビンの産生によって血栓症状が起き、血小板は HIT 抗体の刺激による崩壊および血小板凝集により減少する。

【治療】

HIT の病態はトロンビンが中心的な役割を示すため、治療としてはヘパリンの中止とともに抗トロンビン剤(アルガトロバン)を用いる¹⁾⁻³⁾⁻⁶⁾。血栓症状に対しては抗血小板剤は HIT に用いると血小板が減少している状態なので出血症状をおこす可能性がある。アスピリンに関しては、HIT 抗体で活性化された血小板を抑制する作用は強くないが、PF4 の分泌抑制作用があり、投与する価値はあるようである³⁾。

今回の症例では透析に用いたトリプルルーメン中心静脈カテーテルの血栓予防に用いた 5000 単位/日(そのうち大半は後に吸引し廃棄する)のヘパリンによって 2 型 HIT を発症した。ほんの少量のヘパリンによっても HIT は起こりうる。

また、臨床的には二度のシャント閉塞という血栓症状が血小板減少に先行した。今回の場合シャント手術という外科的侵襲が血栓

形成を促した可能性があるが、HIT の発症に気付かぬうちに血栓症状が起こりうるということである。HIT は発症すれば重篤な血栓症状を起こす可能性もあるため血栓症状を来す前に HIT 発症を予測する血小板数以上に迅速なスクリーニング検査が必要と思われる。

治療に関しては、今回はアルガトロバンを脳梗塞の治療に準じて 6 月 22~24 日は 80 mg/日、25~26 日は 20 mg/日投与したが、その後は透析用の抗凝固目的で 80 mg/日を週 3 回投与したのみで連日の投与は行っていなかった。患者はヘパリン使用開始から約 40 日後に患者は急死した。急死と HIT の因果関係は結局不明であるが、ヘパリン中止後にも血栓症は 30 日以内に 50%が発症する⁶⁾とのデータもあること、また直前にシャント手術を行っており、外科的侵襲により血栓形成が心筋梗塞や肺梗塞を起こした可能性は十分考えられる。HIT による血栓症は致死的な病態であり血栓症を十分に予防可能なアルガトロバンの投与期間について今後の検討が望まれる。

【結語】

カテーテル閉塞予防に用いたヘパリンで HIT を発症した透析導入の症例を経験した。HIT を発症前にスクリーニングできる迅速検査、治療法の確立などが今後望まれる。

【参考文献】

- 1) 岡本彰祐：目で見える HIT。HIT 情報センター
- 2) 松尾美也子：ヘパリン起因性血小板減少症とヘパリン・PF4 複合体抗体の検査。けんさ Vol.33 No.1 2003 別冊
- 3) 鈴木俊示 他：臨床サイドからみたヘパリンとヘパリン起因性血小板減少症(HIT)。けんさ Vol.32 No.1:13-16,21-25
- 4) 松尾武文：ヘパリン起因性血小板減少症の診断と治療の実際。けんさ Vol.31 No.4:14-29
- 5) Lubenow N et al : Drugs for the prevention and treatment of thrombosis in patients with heparin-induced thrombocytopenia. : Am J Cardiovasc Drugs. 2001;1(6):429-443
- 6) T.E.Warkentin et al : A 14-Year Study of Heparin induced Thrombocytopenia: Am J Med Vol.101: 502-7.1996